

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
19 juillet 2001 (19.07.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/51033 A1

- (51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 9/20
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP00/13038
- (22) Date de dépôt international :
20 décembre 2000 (20.12.2000)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
00100721.0 14 janvier 2000 (14.01.2000) EP
- (71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : UCB, S.A. [BE/BE]; Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles (BE).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : FANARA, Domenico [IT/BE]; Rue Pont de Soleil, 2A, B-4520 Wanze (BE). DELEERS, Michel [BE/BE]; Square des Braves, 12, B-1630 Linkebeek (BE). GUICHAUX, Anthony [BE/BE]; Avenue A. Dezangré, 31, B-1950 Kraainem (BE). BERWAER, Monique [BE/BE]; Rue Saint-Jean, 64, B-6120 Ham-Sur-Heure-Nalinnes (BE).
- (74) Mandataire : LECHIEN, Monique; UCB, S.A., Intellectual Property Department, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles (BE).
- (81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :
— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR CONTROLLED RELEASE OF ACTIVE SUBSTANCES

(54) Titre : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES SOLIDES POUR LA LIBERATION CONTROLÉE DE SUBSTANCES ACTIVES

(57) Abstract: Solid pharmaceutical compositions for controlled release of active substances. The invention relates to solid pharmaceutical compositions which can be administered orally, enabling the controlled release of at least one active substance. The invention also relates to methods for the production of said compositions and the uses thereof.

(57) Abrégé : Compositions pharmaceutiques solides pour la libération contrôlée de substances actives. La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques solides administrables par voie orale, permettant la libération contrôlée d'au moins une substance active. L'invention concerne aussi des procédés de préparation de ces compositions, et les utilisations de ces compositions pharmaceutiques.

WO 01/51033 A1

Compositions pharmaceutiques solides pour la libération contrôlée de substances actives

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques solides administrables par voie orale permettant la libération contrôlée de substances pharmaceutiquement actives ainsi que des méthodes de préparation de ces compositions pharmaceutiques.

Un des buts recherchés actuellement dans le développement de compositions pharmaceutiques solides administrables par voie orale est de contrôler la libération des substances pharmaceutiquement actives de manière à ce qu'elles puissent être administrées en peu de prises journalières, idéalement en une seule prise journalière.

Le contrôle de la libération de substances actives lors de l'administration par voie orale peut se faire au moyen de compositions pharmaceutiques de type matriciel. Selon les excipients utilisés, on distingue trois types de matrices : les matrices inertes, hydrophiles et lipophiles. Par association d'excipients de ces différents types de matrices, on peut aussi créer des matrices mixtes.

Les matrices inertes comprennent des excipients appartenant essentiellement à la classe des polymères thermoplastiques. Ils sont généralement inertes vis-à-vis des tissus biologiques, des autres excipients dans la formulation et de la substance active. Ils sont insolubles et non-digestibles dans les fluides du tractus gastro-intestinal. Parmi ceux-ci, on peut citer le chlorure de polyvinyle, le polyéthylène, les copolymères d'acétate et de chlorure de vinyle, les polyméthylméthacrylates, les polyamides, les silicones, l'éthylcellulose, le polystyrène ... Ils s'utilisent généralement à une concentration allant de 20 à 95%.

Les matrices hydrophiles comprennent des excipients gélifiants se répartissant en trois classes : les dérivés cellulosiques (hydroxypropylméthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, méthylcellulose ...), les polysaccharides non cellulosiques (galactomannes, gomme guar, gomme caroube, gomme arabique, gomme sterculia, agar agar, alginates ...) et les polymères de l'acide acrylique (produits vendus sous la marque Carbopols 934P et 974P ...). Ils s'utilisent généralement à une concentration de 20 à 70%.

Les matrices lipidiques comprennent des excipients gras de quatre types : les glycérides (mono- di- ou triglycérides : stéarine, palmitine, laurine, myristine, huiles de ricin ou de coton hydrogénées, produit vendu sous la marque Précirol TM ...), les acides et les alcools gras (acides stéarique, palmitique, laurique ; alcools stéarylique, cétylique, cétostéarylique ...), les esters d'acides gras (monostéarates de propylène glycol et de saccharose, distéarate de saccharose ...) et les cires (cire blanche, cire de cachalot ...). Ils s'utilisent généralement à une concentration de 10 à 50%.

La présence d'excipients de type matriciel dans des compositions pharmaceutiques permet dans bien des cas de ralentir la libération des substances actives par emprisonnement. Toutefois, ces excipients de type matriciel ne permettent pas toujours de

ralentir suffisamment la libération de la substance active ou d'obtenir les profils de libération idéaux souhaités.

Par exemple, lorsque la composition pharmaceutique de type matriciel contient une substance qui doit impérativement être libérée dans l'estomac, la libération de la substance active pendant des durées suffisamment longues dépend non seulement du type d'excipients utilisés dans la composition, mais aussi du temps de résidence de la composition pharmaceutique dans l'estomac. C'est pourquoi plusieurs documents mentionnent l'utilisation de comprimés matriciels flottants.

En particulier, le brevet EP 205336 décrit des compositions pharmaceutiques pour la libération contrôlée de substances actives comprenant une matrice mixte obtenue à partir d'un mélange d'éthers de cellulose et d'un acide polyacrylique, de l'un de ses dérivés ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et comprenant en outre de 10 à 50% en poids, par rapport au poids total d'excipients matriciels, d'agent moussant effervescent. L'agent moussant effervescent permet de faire flotter la composition pharmaceutique dans le liquide gastrique, augmentant par là-même le temps de résidence dans l'estomac. L'agent moussant effervescent est un bicarbonate de métal alcalin ou alcalino-terreux utilisé de préférence en combinaison avec un acide organique.

Toutefois, la flottaison dans le liquide gastrique ne permet pas de résoudre d'autres problèmes observés dans le contexte du contrôle de la libération de substances actives à partir de compositions pharmaceutiques matricielles.

En effet, les quantités d'excipient matriciel nécessaires à une libération prolongée adéquate du principe actif peuvent se révéler trop importantes et rendre impossible ou trop onéreuse la réalisation de la forme pharmaceutique.

D'autre part, la libération de certaines substances actives dépend fortement du pH. Par exemple, certaines substances actives ne sont pas du tout libérées dans l'estomac, mais dans d'autres zones du tractus gastro-intestinal. En outre, pour une même zone du tractus gastro-intestinal, le profil de libération sera différent selon que l'administration de la composition a lieu simultanément ou non avec la prise d'aliments. Pour les substances actives dont la libération dépend du pH ambiant, il est donc souhaitable de trouver de nouvelles compositions matricielles permettant de régulariser la vitesse de libération de manière à ce que la substance active puisse être libérée à la même vitesse, quel que soit le pH du milieu.

Enfin, il est très courant que le profil de libération d'un principe actif à partir d'une forme matricielle soit irrégulier au cours du temps, c'est-à-dire que la cinétique de libération ne soit pas d'ordre zéro mais soit fonction de la racine carrée du temps. Une cinétique de libération d'ordre zéro correspond à une libération régulière et constante au cours du temps et est très recherchée pour garantir un effet thérapeutique régulier et de longue durée.

Parallèlement, il devient thérapeutiquement de plus en plus intéressant de pouvoir administrer simultanément par voie orale une substance active libérée immédiatement après administration, et la même ou une deuxième substance active libérée de manière progressive et régulière après administration. Dans le cas où la même substance active est
5 simultanément administrée en libération immédiate et en libération prolongée, cela permet de libérer rapidement une dose suffisante de substance active pour déclencher l'effet désiré et de maintenir cet effet par une libération progressive et prolongée de la même substance active. Dans le cas où une substance active est libérée immédiatement et une autre substance active est libérée de manière prolongée, cela permet d'obtenir des effets thérapeutiques combinés au
10 moyen de deux substances actives ayant des profils pharmacocinétiques très différents.

Dans la demande de brevet international (PCT/BE98/00033), déposée au nom d'UCB, S.A., des nouvelles compositions pharmaceutiques administrables par voie orale, permettant la libération contrôlée de substances pharmaceutiquement actives de manière telle qu'un effet thérapeutique satisfaisant est observé pendant des durées assez longues, par exemple
15 en une, voire deux prises journalières seulement, sont décrites.

Cette demande de brevet concerne des compositions pharmaceutiques administrables par voie orale, permettant la libération contrôlée d'au moins une substance active, comprenant :

- a) ladite au moins une substance active;
- 20 b) entre 5 et 60% en poids, par rapport au poids total de la composition, d'au moins un excipient, sélectionné parmi les matrices inertes, les matrices hydrophiles, les matrices lipidiques, les mélanges de matrices inertes et de matrices lipidiques, les mélanges de matrices hydrophiles et de matrices lipidiques, les mélanges de matrices hydrophiles et de matrices inertes, à
25 l'exception des mélanges comprenant un acide polyacrylique et au moins une matrice hydrophile de type cellulosique;
- c) entre 5 et 50% en poids, par rapport au poids total de la composition d'au moins un agent alcalinisant soluble dans une phase aqueuse dans des conditions de pH physiologique, sélectionné parmi les hydroxydes, les carbonates, les
30 bicarbonates et les phosphates de métaux alcalins ou alcalino-terreux, le borate de sodium ainsi que les sels basiques d'acides organiques.

Poursuivant nos recherches dans ce domaine, nous avons développé de nouveaux types de compositions solides aux avantages inattendus. Nous venons en effet de découvrir de manière surprenante de nouvelles compositions pharmaceutiques solides à libération
35 contrôlée administrables par voie orale, permettant d'obtenir l'indépendance de la libération de la substance active vis-à-vis du pH environnant. Ainsi, in vivo, cette composition est de nature à assurer une libération régulière et totale de la substance active tout au long du

tractus gastro-intestinal. Elle permet d'obtenir une linéarité de la cinétique de libération jamais atteinte jusqu'à présent dans des conditions de pH variables.

Cette nouvelle invention concerne donc des compositions pharmaceutiques solides administrables par voie orale, permettant la libération contrôlée d'au moins une substance

5 active, consistant en un mélange homogène comprenant :

- a) la dite au moins une substance active;
- b) entre 5 et 95 % en poids, par rapport au poids total de la composition, d'au moins un excipient matriciel, sélectionné parmi les matrices inertes, les matrices hydrophiles, les matrices lipidiques, les mélanges de matrices inertes et de matrices lipidiques, les mélanges de matrices hydrophiles et de matrices lipidiques, les mélanges de matrices hydrophiles et de matrices inertes;
- c) entre 2 et 50 % en poids, par rapport au poids total de la composition, d'au moins un polymère entérosoluble ; et
- d) entre 0,5 et 50 % en poids, par rapport au poids total de la composition, d'au moins un agent alcalinisant soluble dans une phase aqueuse dans des conditions de pH physiologique.

Par mélange homogène, nous entendons un mélange dans lequel les composants a), b), c) et d) sont dispersés de manière uniforme. Notamment, le présent mélange ne contient pas de phase préalablement formée de polyvinylpyrrolidone et de polyacrylate. La composition contient, au moins un polymère entérosoluble faisant partie du mélange comprenant a, b et d et qui n'est donc pas appliqué sous forme d'agent de pelliculage ou d'enrobage.

Nous entendons par polymères entérosolubles (ou polymères entériques) des polymères portant au moins un groupement acide, tels que par exemple, des groupements carboxyliques. Ces groupements acides permettent de rendre les polymères entérosolubles insolubles en milieu acide stomacal et ainsi de ralentir la libération des substances actives. Ces mêmes groupements acides forment un sel soluble au pH du milieu intestinal d'où la solubilité du polymère dans l'intestin. C'est pourquoi, à pH alcalin, le polymère entérosoluble va se dissoudre et provoquer des cavités par érosion. Le réseau creux ainsi obtenu dans la composition pharmaceutique solide, va faciliter la libération des substances actives.

Les compositions pharmaceutiques solides selon la présente invention comprennent des polymères entérosolubles qui peuvent être choisis parmi les polymères cellulosiques ou les polymères acryliques.

Des exemples de polymères entérosolubles cellulosiques utilisables selon la présente invention sont l'hydroxypropylméthylcellulose acétate succinate (composés vendus sous la marque Aqoat TM par Shin-Etsu), l'acétylphtalate de cellulose, le phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose ou la cellulose acétate trimellitate (Aimley Wade and Paul J.

Weller 'Handbook of Pharmaceutical Excipients' American Pharmaceutical Association (1994) p 233-237).

Des exemples de polymères entérosolubles acryliques utilisables selon la présente invention sont les copolymères de l'acide méthacrylique, tels que les composés vendus sous la marque Eudragit TM par Röhm Pharma GmbH (Aimley Wade and Paul J. Weller 'Handbook of Pharmaceutical Excipients' American Pharmaceutical Association (1994) p 362-366) .

La teneur en polymères entérosolubles selon la présente invention est comprise entre 2 et 50 % en poids, par rapport au poids total de la composition. Habituellement, elle est comprise entre 2 et 30 % et, préférentiellement, entre 5 et 15 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

L'agent alcalinisant utilisable selon la présente invention doit être soluble dans une phase aqueuse dans des conditions de pH physiologique pour produire l'effet désiré. L'agent alcalinisant peut être choisi parmi les hydroxydes, les carbonates, les bicarbonates, les phosphates de métaux alcalins ou alcalino-terreux, le borate de sodium ainsi que des sels basiques d'acides organiques (exemple: citrate de sodium). Par contre, les sels non solubles dans l'eau dans les conditions de pH physiologique tels que stéarate de magnésium, ou phosphate dibasique de calcium, ne conviennent pas selon la présente invention.

La quantité d'agent alcalinisant présente dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention est habituellement de 0,5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition, et préférentiellement entre 5 à 50 %.

Les compositions pharmaceutiques solides selon la présente invention comprennent des excipients matriciels choisis parmi les matrices inertes, hydrophiles et lipidiques.

Des exemples de matrices inertes utilisables selon la présente invention sont: le chlorure de polyvinyle, le polyéthylène, les copolymères d'acétate et de chlorure de vinyle, les polyméthylméthacrylates, les polyamides, les silicones, l'éthylcellulose, le polystyrène.

Des exemples de matrices hydrophiles utilisables selon la présente invention sont: les dérivés cellulosiques (hydroxypropylméthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, méthylcellulose ...), les polysaccharides non cellulosiques (galactomannanes, gomme guar, gomme caroube, gomme arabique, gomme sterculia, agar agar, alginates ...) et les polymères de l'acide acrylique (Carbopols TM 934P et 974P ...fabriqués par BF Goodrich Company). Les matrices hydrophiles utilisées préférentiellement selon la présente invention sont les hydroxypropylméthylcelluloses.

Des exemples de matrices lipidiques utilisables selon la présente invention sont: les glycérides (mono- di- ou triglycérides: stéarine, palmitine, laurine, myristine, huiles de ricin ou de coton hydrogénées, Précirrol TM...), les acides et les alcools gras (acides stéarique, palmitique, laurique; alcools stéarylique, cétylique, cétostéarylique ...), les esters d'acides gras (monostéarates de propylène glycol et de saccharose, distéarate de saccharose ...) et les cires (cire blanche, cire de cachalot ...).

Les excipients matriciels peuvent également se trouver sous la forme de mélange.

En ce qui concerne les substances actives qui peuvent être présentes dans les compositions selon la présente invention, elles peuvent être de nature très variée. Elles peuvent être choisies, par exemple, parmi les vasoconstricteurs, les antihistaminiques, les analgésiques, les antitussifs, les antiépileptiques, neuroleptiques, anxiolytiques, normothymiques, antidépresseurs, antimigraineux, les composés traitant l'accès manique (composés antimaniques), les troubles bipolaires, la dyskinésie, la myoclonie. Des exemples non limitatifs de telles substances actives sont la pseudoéphédrine, l'éphédrine, la phényléphrine, la phénylpropanolamine, le trapidil, l'hydrocodone, la cétirizine, l'éfélétrizine, l'hydroxyzine, la méclozine, la buclizine, la pentoxyvérine, la codéine, la morphine, la théophylline, le lévétiracetam, le piracétam, le valpromide, le valproate de sodium, la gabapentine, la carbamazépine, leurs isomères optiques ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Cette composition est également particulièrement bien adaptée pour libérer des substances actives ayant des caractéristiques basiques.

Quant à la dose de substance active utilisée, elle dépend de la dose efficace et peut donc varier dans des limites très larges dépendant de ladite substance active.

Outre les composants précités, les compositions pharmaceutiques solides selon la présente invention peuvent également contenir d'autres excipients tels que des diluants (produit de marque Emcompress TM, lactose ...) de préférence moins de 50% en poids par rapport au poids total de la composition, des liants (produit de marque Avicel TM, amidons, polyvinylpyrrolidone ...), des désintégrants (amidons et amidons modifiés, dérivés cellulosiques, dérivés alginiques, pectines ...), des lubrifiants et agents d'écoulement (talc, stéarate de magnésium, silice colloïdale ...), des agents de masquage de goût (α -cyclodextrine, β -cyclodextrine, γ -cyclodextrine et leurs dérivés), des arômes ou des colorants ainsi que des agents de pelliculage (exemple: dérivés cellulosiques, résines méthacryliques, chlorure de polyvinyle, nylons ...). Le produit vendu sous la marque de commerce Avicel est un produit de type cellulose microcristalline, fabriqué par FMC Corporation. Le produit vendu sous la marque de commerce Emcompress est un produit de type phosphate calcique, fabriqué par Edward Mendell Co. Inc.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention se présentent généralement sous une forme solide. Il est important de souligner que les effets bénéfiques de l'invention sont observés, quelle que soit la présentation de la forme galénique. Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent se présenter sous la forme de comprimés, de granules, de microgranules, etc., ces formes étant enrobées ou non.

Les compositions pharmaceutiques solides à libération contrôlée selon la présente invention peuvent être préparées par les diverses méthodes conventionnelles connues de l'homme du métier.

Généralement, les compositions pharmaceutiques solides selon la présente invention sont préparées par un procédé comprenant les étapes successives suivantes :

- i. préparation d'un mélange contenant les composants a, b, c et d et les autres excipients éventuellement présents, éventuellement après granulation de certains composants et excipients; et
- ii. la compression du mélange obtenu à l'étape i.

De préférence, on prépare un mélange homogène à l'étape i.

La compression peut être de différents types, et se fait idéalement par compression directe. La granulation éventuelle peut soit se faire par voie humide ou par voie sèche, ou encore par granulation par fusion (melt-granulation).

Selon un mode d'implémentation particulier de l'invention, les compositions pharmaceutiques solides à libération contrôlée selon l'invention peuvent être utilisées en combinaison avec une ou plusieurs compositions pharmaceutiques solides permettant la libération immédiate de substances actives. Lorsque ces deux types de compositions sont présentes dans une même entité, cela permet d'obtenir en une seule administration à la fois la libération immédiate d'une première substance active et la libération prolongée de la même ou d'une deuxième substance active.

C'est pourquoi la présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques solides administrables par voie orale comprenant :

- A. au moins une couche comprenant une substance active et des excipients qui permettent la libération immédiate de ladite substance active après administration, et
- B. au moins une deuxième couche qui permet la libération contrôlée de la même ou d'une deuxième substance active, comprenant ladite même ou deuxième substance active, au moins un excipient de type matriciel, au moins un polymère entérosoluble et au moins un agent alcalinisant.

En ce qui concerne la couche A, les excipients permettant la libération immédiate de la substance active peuvent être choisis parmi les diluants (Emcompress, lactose ...), les liants (AviceTM, amidons, polyvinylpyrrolidone ...), les désintégrants (amidons et amidons modifiés, dérivés cellulosiques, dérivés alginiques, pectines ...), les lubrifiants et agents d'écoulement (talc, stéarate de magnésium, silice colloïdale ...), les agents de masquage de goût (α -cyclodextrine, β -cyclodextrine, γ -cyclodextrine et leurs dérivés), des arômes ou des colorants.

De telles compositions pharmaceutiques solides combinées peuvent être préparées selon diverses méthodes connues de l'homme du métier.

Plus particulièrement, ces compositions pharmaceutiques solides combinées peuvent se présenter sous la forme d'un comprimé dans lequel au moins une couche A est accolée à

au moins une couche B. Dans ce cas, de telles compositions pharmaceutiques solides peuvent être préparées par un procédé comprenant les étapes successives suivantes :

- 1) préparation de mélanges homogènes séparés à partir des composants des couches A et B, et
- 2) compression des mélanges homogènes obtenus en 1) dans une comprimeuse multicouches.

Eventuellement, l'étape de compression 2) peut être précédée par une étape de granulation de certains composants.

Les comprimeuses multicouches permettant de préparer ce genre de comprimés sont les comprimeuses multicouches de type Courtoy, Manesty, Hata, Fette, Killian, ...

Les comprimés multicouches sont particulièrement bien adaptés aux cas des associations de substances actives pour lesquelles des effets thérapeutiques bénéfiques bien particuliers ont été récemment observés, par exemple, pseudoéphédrine /cétirizine, hydrocodone/acétaminophen, hydrocodone libération immédiate/hydrocodone libération prolongée.

L'avantage qu'apporte cette nouvelle composition est d'autant plus surprenant que jusqu'à présent, les polymères entérosolubles étaient essentiellement utilisés pour effectuer le pelliculage (coating) de comprimés. En effet, un ouvrage de référence tel que le Handbook of Pharmaceutical Excipients (A. Wade and P. J. Weller - American Pharmaceutical Association - 1994) ne mentionne les polymères entérosolubles que pour leur utilisation comme agent de pelliculage.

Un autre avantage est de pouvoir limiter l'administration de substances actives à un comprimé par jour. Ceci étant possible grâce à la libération régulière de la substance active tout au long du tractus gastro-intestinal que permet cette nouvelle composition.

L'invention peut aussi avantageusement s'appliquer aux substances actives moins bien absorbées dans la partie basse du tractus intestinal en assurant une libération importante au niveau des premières portions de l'intestin et ainsi favoriser son absorption.

L'invention peut également avantageusement s'appliquer aux substances actives basiques.

L'invention est particulièrement adaptée aux substances actives dont la base libre est moins soluble dans l'eau que ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Les exemples qui suivent illustrent la présente invention, sans toutefois la limiter. Dans les exemples qui suivent, les pourcentages sont exprimés en poids par rapport au poids total des compositions.

Exemple 1. Utilisation d'un polymère entérosoluble acrylique et de carbonate de sodium comme agent alcalinisant.

Des comprimés de pseudoéphédrine dosés à 240 mg ont été préparés à partir des mélanges dont les compositions sont reprises dans le tableau 1.

Tableau 1. – Composition des comprimés A, B et C.

5

	composants	mg/comprimé		
		A	B	C
	Pseudoéphédrine.HCl	240	240	240
	Carbonate de sodium	97,5	97,5	0
10	Natrosol 250 HHX™	110	110	110
	Eudragit L100-55™	0	55	55
	Avicel PH 102™	34,8	39,8	39,8
	Aérosil 200™	2,7	2,7	2,7
	Stéarate de magnésium	5	5	5

15

Le Natrosol™ 250 HHX est une marque de commerce pour un produit de type hydroxyéthyl cellulose. L'Avicel™ PH 102 est une marque de commerce pour un produit de type cellulose microcristalline. L'Aérosil™ 200 est une marque de commerce pour un produit de type dioxyde de silicium colloïdal.

20

Les cinétiques de libération in vitro de la pseudoéphédrine à partir de ces trois types de comprimés ont été déterminées in vitro à l'aide de l'appareil de dissolution n° 1 de l'USP 23 (23ème édition de la pharmacopée américaine). Les comprimés sont placés dans le panier qui subit 100 rotations par minute. Les milieux de dissolution sont constitués de 900 ml de solution 0,1 N d'acide chlorhydrique ou de tampon phosphate à pH 7,5 maintenus à 37°C.

25

Des prélèvements sont effectués après 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 16 h et 20 h et la pseudoéphédrine est dosée par HPLC. Les résultats des dosages sont repris dans le tableau 2.

Tableau 2. – Pourcentages de libération de la pseudoéphédrine dans les comprimés A, B et C

Temps (h)		A		B		C	
		pH 1,1	pH 7,5	pH 1,1	pH 7,5	pH 1,1	pH 7,5
5	0	0	0	0	0	0	0
	1	17,0	13,2	12,5	18,0	39,1	57,1
	2	29,0	22,0	20,6	29,4	57,6	78,9
	4	46,0	36,7	36,2	47,0	79,8	95,0
	8	69,7	55,6	63,7	70,7	96,9	102,3
10	12	86,3	67,7	82,7	86,3	99,6	103,6
	16	96,2	76,8	94,6	96,8	99,5	104,4
	20	100,3	83,7	-	-	-	-

Les résultats du tableau 2 montrent que le comprimé A, qui contient un alcalinisant mais pas d'agent entérosoluble, fournit des courbes de dissolution assez différentes selon le pH du milieu. La différence de surface sous la courbe est d'environ 25 %. Si on ajoute au comprimé un polymère entérosoluble (comprimés B), cette différence est très fortement réduite (différence de surface sous la courbe inférieure à 10%). On peut aussi noter qu'en absence d'agent alcalinisant (comprimés C), la libération est rapide.

Ce qui est particulièrement inattendu, est l'action régulatrice de l'agent alcalinisant en milieu basique. En effet, contrairement à toute attente, celui-ci réduit la vitesse de libération du composé actif et semble ralentir la solubilisation du polymère entérosoluble (Tableau 2).

De même, en milieu acide, rien ne laissait présager que l'agent alcalinisant n'entraîne aucune dissolution du polymère entérosoluble. Au contraire, le tableau 2 montre qu'à pH acide, l'agent alcalinisant et le polymère entérosoluble combinent leurs actions.

Exemple 2. Utilisation de polymères entérosoluble cellulosiques et de carbonate de sodium comme agent alcalinisant.

Des comprimés de pseudoéphédrine dosés à 240 mg ont été préparés à partir des mélanges dont les compositions sont reprises dans le tableau 3.

Tableau 3. – Composition des comprimés D, E et F.

composants		mg/comprimé		
		D	E	F
5	Pseudoéphédrine	240	240	240
	Carbonate de sodium	97,5	97,5	97,5
	Natrosol 250 HHX™	110	110	110
	Acoat AS-LF™	55	0	0
	Acoat AS-MG™	0	55	0
10	Acoat AS-HF™	0	0	55
	Avicel PH 102™	39,8	39,8	39,8
	Aérosil 200™	2,7	2,7	2,7
	Stéarate de magnésium	5	5	5

15 L'Acoat AS-LF™, l'Acoat AS-MG™ et l'Acoat AS-HF™ sont des marques de commerce pour un produit de type hydroxypropylméthylcellulose acétate succinate.

Les cinétiques de libération in vitro de la pseudoéphédrine à partir de ces trois types de comprimés ont été déterminées in vitro à l'aide de l'appareil de dissolution n° 1 de l'USP 23 (23ème édition de la pharmacopée américaine). Les comprimés sont placés dans le panier qui subit 100 rotations par minute. Les milieux de dissolution sont constitués de 900 ml de solution 0,1 N d'acide chlorhydrique ou de tampon phosphate à pH 7,5 maintenus à 37°C. Des prélèvements sont effectués après 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h et 16 h et la pseudoéphédrine est dosée par HPLC. Les résultats des dosages sont repris dans le tableau 4.

25 Tableau 4. – Pourcentages de libération de la pseudoéphédrine dans les comprimés D, E et F

Temps (h)		D		E		F	
		pH 1,1	pH 7,5	pH 1,1	pH 7,5	pH 1,1	pH 7,5
	0	0	0	0	0	0	0
30	1	13,6	18,5	13,2	14,4	15,0	16,5
	2	23,4	29,4	21,1	28,3	23,6	26,8
	4	41,2	46,0	34,7	40,3	38,0	43,8
	8	67,4	67,1	56,9	63,2	60,6	66,5
	12	86,1	81,4	74,6	79,1	78,2	80,9
35	16	99,6	90,7	87,8	90,4	92,5	92,4

Les résultats du tableau 4 montrent que pour les 3 types de comprimés les différences de cinétique de libération sont très faibles entre les 2 pH étudiés. La différence de surface sous la courbe est d'environ 1% pour D, 8,4% pour E et 6,1% pour F.

- 5 Exemple 3. Utilisation d'un polymère entérosoluble acrylique et de carbonate de sodium comme agent alcalinisant.

Des comprimés de pseudoéphédrine dosés à 120 mg ont été préparés à partir du mélange dont la composition est reprise dans le tableau 5.

10

Tableau 5. Composition du comprimé G.

	Composants	mg/comprimé
15	Pseudoéphédrine .HCl	120
	Carbonate de sodium	25
	Methocel K 15M CR Premium™	110
	Eudragit L 100-55™	55
	Emcompress™	157,3
20	Avicel PH 102™	75
	Aérosil 200™	2,7
	Stéarate de magnésium	5

- 25 L'Emcompress™ est une marque de commerce pour un produit de type phosphate de calcium dibasic. Le Methocel K15M CR Premium™ est une marque de commerce pour un produit de type hydroxypropylmethylcellulose.

Ce comprimé G contient 42,2 % de diluants (Emcompress™ et Avicel PH 102™).

- 30 La cinétique de libération in vitro de la pseudoéphédrine à partir de ce type de comprimé a été déterminée à l'aide de l'appareil de dissolution n° 1 de l'USP 23 (23ème édition de la pharmacopée américaine. Les comprimés sont placés dans le panier qui subit 100 rotations par minutes. Les milieux de dissolution sont constitués de 900 ml de solution 0,1 N d'acide chlorhydrique ou de tampon phosphate à pH 7,5 maintenus à 37°C. Des prélèvements sont effectués après 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h et 24 h et la pseudoéphédrine est dosée par
- 35 HPLC. Les résultats des dosages sont repris dans le tableau 6.

Tableau 6. Pourcentages de libération de la pseudoéphédrine dans le comprimé G.

	Temps (h)	pH 1,1	pH 7,5
5	0	0	0
	1	31,0	30,0
	2	44,3	42,6
	4	60,6	59,7
	6	72,3	71,3
	8	81,5	79,7
10	10	89,0	86,1
	12	93,7	91,0
	24	100,1	102,2
15			

Les résultats du tableau 6 montrent une libération progressive de la pseudoéphédrine indépendante du pH ambiant. On peut noter qu'une quantité plus importante de diluant, comparativement aux deux premiers exemples, permet aussi d'observer des cinétiques de libération très proches quel que soit le pH.

REVENDECATIONS

1. Composition pharmaceutique solide administrable par voie orale, permettant la libération contrôlée d'au moins une substance active, consistant en un mélange homogène comprenant :
 - 5 a) ladite au moins une substance active ;
 - b) entre 5 et 95 % en poids, par rapport au poids total de la composition, d'au moins un excipient matriciel, sélectionné parmi les matrices inertes, les matrices hydrophiles, les matrices lipidiques, les mélanges de matrices inertes et de matrices lipidiques, les mélanges de matrices hydrophiles et de matrices lipidiques, les mélanges de matrices hydrophiles et de matrices inertes;
 - 10 c) entre 2 et 50 % en poids, par rapport au poids total de la composition d'au moins un polymère entérosoluble ; et
 - d) entre 0,5 et 50 % en poids, par rapport au poids total de la composition d'au moins un agent alcalinisant soluble dans une phase aqueuse dans des conditions de pH
 - 15 physiologique.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la substance active est choisie parmi la pseudoéphédrine, l'éphédrine, la phényléphrine, la phénylpropanolamine, le trapidil, l'hydrocodone, la cétirizine, l'éfétirizine, l'hydroxyzine,
- 20 la méclozine, la buclizine, la pentoxyvérine, la codéine, la morphine, la théophylline, le lévétiracetam, le piracétam, le valpromide, le valproate de sodium, la gabapentine, la carbamazépine, leurs isomères optiques ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
3. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que le polymère entérosoluble porte au moins un groupement acide.
- 25 4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le polymère entérosoluble est choisi parmi les polymères cellulosiques ou les polymères acryliques.
- 30 5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce que le polymère entérosoluble est choisi parmi le groupe constitué de l'hydroxypropylméthylcellulose acétate succinate, les composés vendus sous la marque Aqoat TM, l'acétylphtalate de cellulose, le phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose ou la cellulose acétate trimellitate,
- 35 les copolymères de l'acide méthacrylique, tels que les composés vendus sous la marque Eudragit TM.

6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que l'agent alcalinisant soit choisi parmi les hydroxydes, les carbonates, les bicarbonates, les phosphates de métaux alcalins ou alcalino-terreux, le borate de sodium ainsi que des sels basiques d'acides organiques.
- 5
7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs autres excipients pharmaceutiquement acceptables.
- 10
8. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :
- 15
- i. préparation d'un mélange homogène contenant les composants a, b, c et d et les autres excipients éventuellement présents, éventuellement après granulation des composés et des excipients; et
 - ii. la compression du mélange obtenu à l'étape i.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/13038

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 651 985 A (PENNERS GUNTHER ET AL) 29 July 1997 (1997-07-29) column 7 -column 8; example 5 ---	1,3-8
X	WO 97 42941 A (NOVARTIS CONSUMER HEALTH S A ;VENTOURAS KIMON (CH)) 20 November 1997 (1997-11-20) page 2, line 1 - line 26 page 4, line 1 - line 20 page 7 -page 8; examples 2,4 ---	1-8
X	US 4 755 385 A (ETIENNE ALAIN ET AL) 5 July 1988 (1988-07-05) column 6; example 1 column 7 -column 8; examples 4,6 --- -/--	1,3-7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 June 2001

Date of mailing of the international search report

22/06/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/13038

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 41194 A (BERWAER MONIQUE ;BOUQUELLE ANNE (BE); DELEERS MICHEL (BE); FANARA) 24 September 1998 (1998-09-24) cited in the application page 11; example 2	1-3,6-8
A	EP 0 134 290 A (VEREX LAB) 20 March 1985 (1985-03-20) the whole document	1-8
A	GB 1 106 728 A (CIBA LTD) 20 March 1968 (1968-03-20) the whole document	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/13038

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5651985	A	29-07-1997	DE 4406424 A	31-08-1995
			CA 2143500 A	29-08-1995
			EP 0669129 A	30-08-1995
			JP 8040879 A	13-02-1996
WO 9742941	A	20-11-1997	AU 2891997 A	05-12-1997
			BR 9709452 A	10-08-1999
			CA 2251623 A	20-11-1997
			CN 1218395 A	02-06-1999
			CZ 9803659 A	17-02-1999
			EP 0906089 A	07-04-1999
			HU 9903658 A	28-03-2000
			JP 2000504028 T	04-04-2000
			NO 984773 A	13-10-1998
			PL 329744 A	12-04-1999
			US 6183775 B	06-02-2001
US 4755385	A	05-07-1988	DE 3524572 A	15-01-1987
			AT 63819 T	15-06-1991
			AU 586262 B	06-07-1989
			AU 5987686 A	15-01-1987
			CA 1271138 A	03-07-1990
			DD 248057 A	29-07-1987
			DE 3679463 D	04-07-1991
			DK 324786 A, B,	11-01-1987
			EP 0208971 A	21-01-1987
			ES 2000269 A	01-02-1988
			FI 862898 A, B,	11-01-1987
			GR 861762 A	10-11-1986
			HK 79791 A	18-10-1991
			HU 42945 A, B	28-09-1987
			IE 58951 B	01-12-1993
			IL 79375 A	18-01-1990
			JP 1956239 C	28-07-1995
			JP 6088905 B	09-11-1994
			JP 62012717 A	21-01-1987
			KR 9310586 B	30-10-1993
			MX 9202785 A	30-06-1992
			NO 175351 B	27-06-1994
			NZ 216794 A	29-11-1988
			PH 26147 A	18-03-1992
			PT 82949 A, B	01-08-1986
			SG 72191 G	22-11-1991
			ZA 8605105 A	30-03-1988
WO 9841194	A	24-09-1998	BE 1011045 A	06-04-1999
			AU 6387398 A	12-10-1998
			BR 9808239 A	16-05-2000
			CN 1250371 T	12-04-2000
			EP 1007005 A	14-06-2000
			PL 335832 A	22-05-2000
EP 0134290	A	20-03-1985	NONE	
GB 1106728	A	20-03-1968	BE 681486 A	24-11-1966
			DE 1617372 A	01-04-1971
			DK 113596 B	08-04-1969
			FR 5501 M	30-10-1967

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte. onal Application No

PCT/EP 00/13038

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1106728 A		NL 6607151 A US 3456049 A	28-11-1966 15-07-1969
<hr/>			

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Des Je Internationale No

PCT/EP 00/13038

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 651 985 A (PENNERS GUNTHER ET AL) 29 juillet 1997 (1997-07-29) colonne 7 -colonne 8; exemple 5 ---	1,3-8
X	WO 97 42941 A (NOVARTIS CONSUMER HEALTH S A ;VENTOURAS KIMON (CH)) 20 novembre 1997 (1997-11-20) page 2, ligne 1 - ligne 26 page 4, ligne 1 - ligne 20 page 7 -page 8; exemples 2,4 ---	1-8
X	US 4 755 385 A (ETIENNE ALAIN ET AL) 5 juillet 1988 (1988-07-05) colonne 6; exemple 1 colonne 7 -colonne 8; exemples 4,6 --- -/-	1,3-7

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 juin 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22/06/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Boulois, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Etat de l'Organisation Mondiale de la Propriété Industrielle No

PCT/EP 00/13038

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 41194 A (BERWAER MONIQUE ; BOUQUELLE ANNE (BE); DELEERS MICHEL (BE); FANARA) 24 septembre 1998 (1998-09-24) cité dans la demande page 11; exemple 2 ----	1-3, 6-8
A	EP 0 134 290 A (VEREX LAB) 20 mars 1985 (1985-03-20) le document en entier ----	1-8
A	GB 1 106 728 A (CIBA LTD) 20 mars 1968 (1968-03-20) le document en entier -----	1-8

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De: Je Internationale No

PCT/EP 00/13038

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5651985	A	29-07-1997	DE 4406424 A CA 2143500 A EP 0669129 A JP 8040879 A	31-08-1995 29-08-1995 30-08-1995 13-02-1996
WO 9742941	A	20-11-1997	AU 2891997 A BR 9709452 A CA 2251623 A CN 1218395 A CZ 9803659 A EP 0906089 A HU 9903658 A JP 2000504028 T NO 984773 A PL 329744 A US 6183775 B	05-12-1997 10-08-1999 20-11-1997 02-06-1999 17-02-1999 07-04-1999 28-03-2000 04-04-2000 13-10-1998 12-04-1999 06-02-2001
US 4755385	A	05-07-1988	DE 3524572 A AT 63819 T AU 586262 B AU 5987686 A CA 1271138 A DD 248057 A DE 3679463 D DK 324786 A,B, EP 0208971 A ES 2000269 A FI 862898 A,B, GR 861762 A HK 79791 A HU 42945 A,B IE 58951 B IL 79375 A JP 1956239 C JP 6088905 B JP 62012717 A KR 9310586 B MX 9202785 A NO 175351 B NZ 216794 A PH 26147 A PT 82949 A,B SG 72191 G ZA 8605105 A	15-01-1987 15-06-1991 06-07-1989 15-01-1987 03-07-1990 29-07-1987 04-07-1991 11-01-1987 21-01-1987 01-02-1988 11-01-1987 10-11-1986 18-10-1991 28-09-1987 01-12-1993 18-01-1990 28-07-1995 09-11-1994 21-01-1987 30-10-1993 30-06-1992 27-06-1994 29-11-1988 18-03-1992 01-08-1986 22-11-1991 30-03-1988
WO 9841194	A	24-09-1998	BE 1011045 A AU 6387398 A BR 9808239 A CN 1250371 T EP 1007005 A PL 335832 A	06-04-1999 12-10-1998 16-05-2000 12-04-2000 14-06-2000 22-05-2000
EP 0134290	A	20-03-1985	AUCUN	
GB 1106728	A	20-03-1968	BE 681486 A DE 1617372 A DK 113596 B FR 5501 M	24-11-1966 01-04-1971 08-04-1969 30-10-1967

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

PCT/EP 00/13038

Formulaire PCT/ISA/210 (annexe familles de brevets) (juillet 1992)